

## 土木香化学成分的研究

赵永明<sup>1,2</sup>, 张嫚丽<sup>1</sup>, 霍长虹<sup>1</sup>, 顾玉诚<sup>3</sup>, 史清文<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>河北医科大学药学院, 石家庄 050017; <sup>2</sup>河北北方学院医学院, 张家口 075000;

<sup>3</sup>先正达集团 Jealott's Hill 研究中心, 英国 RG42 6EY

**摘要:**采用硅胶柱色谱、制备薄层色谱、制备高效液相、葡聚糖凝胶 Sephadex LH-20 等方法进行分离纯化, 根据光谱数据进行结构鉴定。从乙醇提取物中分离得到了 8 个化合物, 分别鉴定为: 异土木香内酯 (1), 11, 13-二氢异土木香内酯 (2), 土木香内酯 (3), 谷甾醇 (4), 3-hydroxy-11, 13-dihydroisolanolactone (5), macrophyllilactone E (6), urs-12-en-18-H-3-O-*D*-glucopyranoside (7), caffeic acid anhydride (8)。化合物 7 和 8 系首次从该属植物中分离得到。

**关键词:**土木香; 化学成分

**中图分类号:** Q946.91; R284.2

**文献标识码:** A

### Study on the Chemical Components of the *Inula helenium*

ZHAO Yong-ming<sup>1,2</sup>, ZHANG Man-li<sup>1</sup>, HUO Chang-hong<sup>1</sup>, GU Yu-cheng<sup>3</sup>, SHI Qing-wen<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Natural Product Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; <sup>2</sup>School of Basic Medical Science, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China; <sup>3</sup>Syngenta Jealott's Hill International Research Centre B racknell, Berkshire RG426EY, United Kingdom

**Abstract:** To study the components in the roots of *Inula helenium*, the chemical constituents were isolated by chromatography and identified by spectral data. Eight compounds, isolanolactone (1), 11, 13-dihydroisolanolactone (2), alantolactone (3),  $\beta$ -sitosterol (4), 3-hydroxy-11, 13-dihydroisolanolactone (5), macrophyllilactone E (6), urs-12-en-18-H-3-O-*D*-glucopyranoside (7), caffeic acid anhydride (8) were isolated and identified. Compounds 7 and 8 were reported for the first time from the genus of *Inula*.

**Key words:** *Inula helenium*; chemical components

土木香 (*Inula helenium*) 系菊科旋覆花属 (*Inula* L.) 植物, 为多年生草本, 其根供药用, 具有健胃、利尿、祛痰和驱虫等功效<sup>[1]</sup>。性温, 味辛、苦。在我国分布于新疆, 其它许多地区常栽培。

近年来国内外对土木香药理活性研究发现土木香内酯类成分有抗肿瘤细胞增殖作用和抗结核分支杆菌等作用<sup>[2-4]</sup>。目前对土木香化学成分研究较少。作者对土木香进行了系统的化学成分研究。从乙醇提取物的二氯甲烷萃取部分中分离鉴定了 8 个化合物, 根据波谱数据并和相关文献对照鉴定了它们的结构, 其中化合物 7 和 8 系首次从该属植物中分离得到。

### 1 仪器与药材

分析型高效液相色谱仪; 制备型高效液相色谱仪; 红外光谱仪; 暗箱式紫外分析仪 (WD-9403C 型); <sup>1</sup>H NMR 核磁共振仪 (Varian Unity Inova 300 MHz, Varian Unity Inova 500 MHz), <sup>13</sup>C NMR 核磁共振仪 (Varian Unity Inova 125 MHz)。薄层用硅胶 GF<sub>254</sub> (青岛海洋化工厂), 柱色谱所用硅胶为 300~400 目 (青岛海洋化工厂), 制备液相所用流动相试剂均为色谱纯 (迪马, Fisher), 其余试剂均为分析纯。

土木香购于河北省安国市药材市场, 并由河北医科大学药学院生药学教研室聂凤提教授鉴定为土木香 (*Inula helenium*)。

### 2 提取与分离

干燥的土木香 (*Inula helenium*) 根 3.0 kg 适当粉碎后, 用 99% 的乙醇回流提取三次, 每次两小时。

收稿日期: 2008-03-10 接受日期: 2008-08-18

基金项目: 河北省中医药管理局, 英国先正达研究基金会 (2005-Hebei Medical University-Syngenta-01); 中国博士后基金 (20070410869); 河北省自然科学基金 (08B032)

\* 通讯作者 Tel: 86-311-86265634; E-mail: shiqingwen@hetmu.edu.cn

过滤,将所得滤液合并后减压浓缩至膏状。将土木香提取物浸膏悬浮在饱和盐水中(使之成为约 1g/ml 的水溶液,水浴低温加热助溶),用石油醚、二氯甲烷、乙酸乙酯依次萃取。取土木香二氯甲烷部分 58 g,进行柱色谱硅胶分离,二氯甲烷-丙酮(30:1)梯度洗脱,收集流份,共接收 78 份。经进一步分离纯化得到化合物 1~7。土木香乙酸乙酯部分 85 g,进行柱色谱硅胶分离。用二氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇(16:2:2)梯度洗脱,收集流份共接收 48 份,Fr(2-3)析出桔黄色固体,经葡聚糖凝胶 Sephadex LH-20 纯化得到化合物 8。

### 3 结构鉴定

**化合物 1** 无色针晶(丙酮), EIMS  $m/z$ : 232  $[M]^+$ 。结合  $^1H$  NMR 与  $^{13}C$  NMR 数据,确定其分子式为  $C_{15}H_{20}O_3$ 。化合物 1 的  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz): 6.13 (1H, br. s, H-13a), 5.59 (1H, br. s, H-13b), 4.77 (1H, br. s, H-15a), 4.45 (1H, br. s, H-15b), 4.51 (1H, br. s, H-8), 2.99 (1H, m, H-7), 2.34 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz, H-3b), 2.21 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz, H-9a), 2.01 (1H, m, H-3a), 1.85 (1H,  $J = 12.5$  Hz, H-5), 1.75 (1H, o. m, H-6a), 1.71 (1H, o. m, H-9b), 1.60 (2H, o. m, H-2), 1.54 (1H, o. m, H-1a), 1.40 (1H, m, H-6b), 1.25 (1H, m, H-1b), 0.83 (3H, s, 14- $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 125 MHz): 41.3 (C-1), 22.7 (C-2), 36.8 (C-3), 148.9 (C-4), 46.2 (C-5), 27.5 (C-6), 40.5 (C-7), 76.8 (C-8), 42.2 (C-9), 34.3 (C-10), 142.2 (C-11), 170.7 (C-12), 120.2 (C-13), 17.7 (C-14), 106.6 (C-15)。以上数据显示该化合物是一个倍半萜且具有一个叔甲基、两个环外双键和一个 不饱和内酯的特征信号,经与文献<sup>[5]</sup>对照,确定化合物 1 为 *isosalantolactone*。

**化合物 2** 无色片晶(丙酮),结合  $^1H$  NMR 与  $^{13}C$  NMR 数据,确定其分子式为  $C_{15}H_{22}O_3$ 。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz): 4.78 (1H, br. s, H-15a), 4.48 (1H, br. s, H-15b), 4.48 (1H, br. s, H-8), 2.805 (1H, m, H-11), 2.39 (1H, m, H-7), 2.33 (1H, m, H-3a), 2.17 (1H, d,  $J = 15.3$  Hz, H-9a), 2.01 (1H, m, H-3b), 1.79 (1H, d,  $J = 12.3$  Hz, H-5), 1.57 (1H, o. m, H-6a), 1.55 (2H, o. m, H-2), 1.53 (1H, m, H-1a), 1.24 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz, 13- $CH_3$ ), 1.14 (1H, m, H-6b), 0.81 (3H, s, 14- $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ): 41.8 (C-1), 21.3 (C-2), 36.8 (C-3), 149.4

(C-4), 46.5 (C-5), 22.7 (C-6), 41.6 (C-7), 77.8 (C-8), 42.2 (C-9), 34.8 (C-10), 40.3 (C-11), 179.5 (C-12), 9.3 (C-13), 17.8 (C-14), 106.4 (C-15)。以上数据经和化合物 1 对照发现一个 不饱和内酯的双键消失,出现一个甲基的二重峰,根据这些特征确定化合物 2 为 11, 13-dihydroisosalantolactone。该化合物已从该属植物<sup>[6]</sup>中分离得到。

**化合物 3** 无色羽状结晶(甲醇),  $R_{max}^{KB} cm^{-1}$ : 2927 ( $\nu_{CH}$ ), 1757 ( $\nu_{C=O}$ )。EIMS  $m/z$ : 232  $[M]^+$ 。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz): 6.20 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz, H-13a), 5.62 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz, H-13b), 5.15 (1H, d,  $J = 3.9$  Hz, H-6), 4.82 (1H, m, H-8), 3.57 (1H, m, H-7), 2.46 (1H, m, H-4), 2.11 (1H, d,  $J = 15.5$  Hz, H-9a), 1.82 (1H, m, H-1a), 1.59 (2H, o. m, H-2), 1.59 (1H, o. m, H-3b), 1.55 (1H, o. m, H-9b), 1.45 (1H, m, H-1b), 1.21 (3H, s, 14- $CH_3$ ), 1.15 (1H, m, H-3a), 1.11 (3H, d,  $J = 8.0$  Hz, 15- $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ): 17.0 (C-1), 33.0 (C-2), 42.0 (C-3), 37.9 (C-4), 149.5 (C-5), 119.0 (C-6), 39.8 (C-7), 76.7 (C-8), 42.9 (C-9), 32.9 (C-10), 140.1 (C-11), 170.8 (C-12), 122.0 (C-13), 28.8 (C-14), 22.8 (C-15)。以上数据与文献<sup>[7]</sup>对照,确定化合物 3 为 *alantolactone*。

**化合物 4** 无色片晶(丙酮)。 $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 5.16 (1H, br. d,  $J = 5.4$  Hz, H-6), 3.33 (1H, m, H-3), 0.66 (3H, s, 18- $CH_3$ ), 1.00 (3H, s, 19- $CH_3$ ), 0.93 (3H, d,  $J = 8.0$  Hz, 21- $CH_3$ ), 0.84 (6H, d, t, 26- $CH_3$ , 29- $CH_3$ ), 0.81 (3H, d, 27- $CH_3$ )。以上数据与文献<sup>[8]</sup>对照,确定化合物 4 为 *-sitosterol*。

**化合物 5** 无色针晶(甲醇),结合  $^1H$  NMR 与  $^{13}C$  NMR 数据,确定其分子式为  $C_{15}H_{22}O_3$ 。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz): 5.15 (1H, br. s, H-15a), 4.69 (1H, br. s, H-15b), 4.49 (1H, br. s, H-8), 4.02 (1H, br. s, H-3), 2.84 (1H, m, H-11), 2.40 (1H, m, H-7), 2.24 (1H, d,  $J = 15.3, 15.5$  Hz, H-9a), 2.01 (1H, m, H-2a), 1.75 (1H, d,  $J = 12.5$  Hz, H-5), 1.65 (1H, o. m, H-1a), 1.60 (1H, o. m, H-6b), 1.51 (1H, o. m, H-2b), 1.48 (1H, o. m, H-9b), 1.34 (1H, m, H-1b), 1.25 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, 13- $CH_3$ ), 0.82 (1H, s, 14- $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 125 MHz): 40.05 (C-1), 32.18 (C-2), 73.16 (C-3), 151.49 (C-4), 44.93 (C-5), 21.39 (C-6), 40.11 (C-7), 77.60 (C-8), 42.19

(C-9), 34.57 (C-10), 41.73 (C-11), 179.28 (C-12), 9.33 (C-13), 17.80 (C-14), 103.37 (C-15) 以上数据与文献<sup>[9]</sup>对照, 确定化合物 5 为 3-hydroxy-11, 13-dihydroisosalantolactone.

**化合物 6** 无色油状物,  $R_{\max}^{\text{CHCl}_3, \text{film}} \text{cm}^{-1}$ : 3411 ( $\text{OH}$ ), 2932 ( $\text{CH}$ ), 1737 ( $\text{C=O}$ ), 1633 ( $\text{C=C}$ )。EIMS  $m/z$ : 248  $[\text{M}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 1.27 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -14), 1.29 (3H, d,  $J = 4.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ -15), 1.65-1.72 (2H, o.m, H-1), 1.53 (1H, m, H-2a), 1.86 (1H, m, H-2b), 1.65 (1H, m, H-3a), 1.72 (1H, m, H-3b), 1.56 (1H, m, H-9a), 2.17 (1H, dd,  $J = 13.0, 6.0$  Hz, H-9b), 2.78 (1H, m, H-4), 4.44 (2H, d,  $J = 3.8$  Hz,  $\text{CH}_2$ -13), 4.82 (1H, dd,  $J = 13.0, 6.0$  Hz, H-8), 6.36 (1H, br. s, H-6);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz): 39.7 (C-1), 34.1 (C-2), 20.6 (C-3), 40.6 (C-4), 118.2 (C-5), 112.6 (C-6), 163.7 (C-7), 76.5 (C-8), 43.2 (C-9), 38.6 (C-10), 158.9 (C-11), 174.9 (C-12), 55.4 (C-13), 18.0 (C-14), 29.5 (C-15)。以上数据与文献<sup>[10]</sup>对照, 确定化合物 6 为 macrophyllilactone E。

**化合物 7** 白色粉末。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz): 1.96 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, H-1a), 1.72 (1H, m, H-1b), 2.73 (1H, m, H-2a), 2.70 (1H, m, H-2b), 4.00 (1H, br. s, H-3), 5.34 (1H, br. s, H-12), 2.12 (1H, m, H-11a), 1.52 (1H, m, H-11b), 0.92 (6H, s,  $\text{CH}_3$ -23, 24), 0.65 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -25), 0.89 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -26), 0.84 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -27), 0.66 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -28), 0.97 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ -29), 0.87 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ -30); 葡萄糖部分的氢: 5.07 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, H-1), 4.58 (1H,  $J = 12$  Hz, H-6a), 4.42 (1H, m, H-6b), 4.30 (2H, br. s, H-3, H-4), 4.07 (1H, m, H-5), 3.95 (1H, m, H-2);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz): 39.9 (C-1), 39.4 (C-2), 78.1 (C-3), 121.9 (C-12), 140.9 (C-13), 102.6 (C-1), 78.6 (C-2), 78.7 (C-3'), 71.7 (C-4), 75.4 (C-5), 62.8 (C-6)。以上数据与文献<sup>[11]</sup>对照, 确定化合物 7 为 urs-12-en-18-H-3-O-D-glucopyranoside。

**化合物 8** 黄色方晶 (甲醇)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz): 7.47 (2H, d,  $J = 16.0$  Hz, H-7, H-7'), 6.98 (2H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-2, H-2'); 6.87 (2H, dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz, H-6, H-6'), 6.72 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-5, H-5'); 6.16 (2H, d,  $J = 16.0$  Hz, H-8, H-8')。以上数据与文献<sup>[12]</sup>对照, 确定化合物 8 为 caffeic acid anhydride。

## 参考文献

- 1 Delectis Florae Republicae Popularis Sinicae Agendae Academiae Sinicae. Flora Republicae Popularis Sinicae Beijing: Science Press, 1979, 75: 248-254.
- 2 Cantrell CL, Abate L, Fronczek FR, et al Antimycobacterial eudesmanolides from *Inula helenium* and *Rudbeckia submontosa* *Planta Med*, 1999, 65: 351-355.
- 3 Konishi T, Shimada Y, Nagao T, et al Antiproliferative sesquiterpene lactones from the roots of *Inula helenium*. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25: 1370-1372.
- 4 Wang L (王潞), Zhao F (赵烽), He EQ (何恩其), et al Effects of eighteen sesquiterpenes from *Saussurea lappa* on the proliferation of six human cancer cell lines *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2008, 19: 808-812.
- 5 Bohmann F, Mahanta PK, Jakupovic J, et al New sesquiterpene lactones from *Inula* species *Phytochemistry*, 1978, 17: 1165-1172.
- 6 Kotov AG, Sirenko LY, Khvorost PP, et al Sesquiterpene lactones of *Elecampagne inula* and their properties *Farmatsevtichnii Zhurnal*, 1989, (1): 52-55.
- 7 Qiu CE, Dai B. Isolation and identification of isosalantolactone and alantolactone from *Inula helenium* L. *Xinjiang Journal of Chinese Medicinal Materials*, 1995, 18: 30-31.
- 8 Feng SL, He L, Wang M, et al Chemical study on the components of the *Lilium davidii* Duch var *uniclar* cotton *China J Chin Mater Med*, 1994, 19: 612-613.
- 9 Ravindranath KR, Paknikar SK, Bhattacharyya SC. Bio-genetic-type single step synthesis of (+)-isotelekin *Indian Journal of Chemistry*, 1970, 89: 199-200.
- 10 Fu B, Su BN, Takaishi Y, et al A bis-sesquiterpene and sesquiterpenolides from *Inula macrophylla* *Phytochemistry*, 2001, 58: 1121-1128.
- 11 Ali M, Ravinder E, Ramachandram R. New ursane-type triterpenic esters from the stem bark of *Thevetia peruviana* *Pharmazie*, 2000, 55: 385-388.
- 12 Kiran Q, Sarfraz Ahmad N, Abdul M, et al Isolation and lipoxigenase-inhibition studies of phenolic constituents from *Ehretia obtusifolia* *Chem Biodivers*, 2005, 2: 104-111.